ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
АЛОТЕНДИН
(ALOTENDIN)

Склад:
діючі речовини: амлодипін, бісопролол;
1 таблетка *Алотендину 5 мг/5 мг* містить 5 мг бісопрололу фумарату та 5 мг амлодипіну, що відповідає 6,95 мг амлодипіну бесилату);
1 таблетка *Алотендину 10 мг/5 мг* містить 10 мг бісопрололу фумарату та 5 мг амлодипіну, що відповідає 6,95 мг амлодипіну бесилату);
1 таблетка *Алотендину 5 мг/10 мг* містить 5 мг бісопрололу фумарату та 10 мг амлодипіну, що відповідає 13,9 мг амлодипіну бесилату);
1 таблетка *Алотендину 10 мг/10 мг* містить 10 мг бісопрололу фумарату та 10 мг амлодипіну, що відповідає 13,9 мг амлодипіну бесилату);
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.
Фармакотерапевтична група. Селективні бета-блокатори та інші гіпотензивні засоби. Код АТС С07 FB.
Клінічні характеристики.
Показання.
Артеріальна гіпертензія, як монотерапія або в комбінації з іншими антигіпертензивними засобами.
Хронічна стабільна стенокардія, як монотерапія або в комбінації з іншими антиангінальними засобами.
Як замісна терапія у пацієнтів, у яких артеріальний тиск і/або хронічна стабільна стенокардія адекватно контролюється одночасним застосуванням амлодипіну і бісопрололу у тих самих дозуваннях.

Протипоказання.
По амлодипіну: нестабільна стенокардія, виражений стеноз аорти.
По бісопрололу: гостра серцева недостатність, кардіогенний шок, AV-блокада II–III ступенів, синдром слабкості синусного вузла, синоатріальна блокада, брадикардія (частота серцевих скорочень менше 60 на хвилину) перед початком лікування артеріальна гіпотензія (систолічний артеріальний тиск < 100 мм рт. ст.), бронхіальна астма, хронічна обструктивна хвороба легенів, виражені порушення периферичного кровообігу, синдром Рейно, нелікована феохромоцитома, метаболічний ацидоз.
По таблеткам амлодипін/бісопролол: підвищена чутливість до амлодипіну, похідних дигідропіридину, бісопрололу і/або до будь-якої допоміжної речовини, період годування груддю, дитячій вік (до 18 років).

Спосіб застосування та дози.
Рекомендована добова доза становить 1 таблетку відповідного дозування, бажано препарат приймати вранці незалежно від прийому їжі, не розжовуючи.
Максимальна добова доза – 1 таблетка Алотендину 10 мг/10 мг на добу.
Діапазон дозування препарату дозволяє гнучко підібрати співвідношення компонентів залежно від клінічних потреб.
Лікування не слід припиняти раптово, тому що це може призвести до тимчасового погіршення клінічного стану. Особливо це стосується пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Рекомендується поступове зниження дози.
Порушення функції печінки і нирок.
У разі печінкової недостатності елімінація амлодипіну уповільнюється. Особливих рекомендацій щодо дозування амлодипіну немає, тому препарат у пацієнтів з порушенням функції печінки необхідно призначати з обережністю. У разі тяжкої печінкової недостатності добова доза бісопрололу не повинна перевищувати 10 мг.
У пацієнтів з легкою або середньою нирковою недостатністю немає необхідності змінювати дозування. У разі тяжкої ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 20 мл/мін) добова доза бісопрололу не повинна перевищувати 10 мг.

Пацієнтам літнього віку можна призначати звичайні дози препарату.
Комбінований препарат амлодипін/бісопролол не рекомендується призначати дітям до 18 років через відсутність даних щодо безпеки і ефективності застосування

Побічні реакції.
Побічні реакції можуть бути обумовлені кожним з компонентів препарату і які представлені відповідно до частоти виникнення: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10),
нечасто (≥ 1/1,000, < 1/100), рідко (≥ 1/10,000, < 1/1,000), дуже рідко (< 1/10,000), включаючи поодинокі випадки.
При застосуванні амлодипіну: частіше виникають наступні побічні реакції: головний біль, набряки (особливо в ділянці гомілок), підвищена втома, сонливість, нудота, біль у животі, припливи, відчуття серцебиття, запаморочення.
Лабораторні дослідження: дуже рідко -підвищення печінкових ферментів.
З боку серцевої системи: часто –підвищене серцебиття.
З боку крові та лімфатичної системи: нечасто – лейкопенія, тромбоцитопенія, пурпура.
З боку нервової системи: часто – головний біль, запаморочення, сонливість; нечасто - периферична нейропатія, синкопе, гіпоестезія, парестезія, порушення смаку, тремор.
З боку органа зору: нечасто –порушення зору.
Порушення з боку вуха та лабіринтної системи: нечасто - дзвін у вухах.
З боку дихальної системи: нечасто – задишка, кашель, риніт.
З боку шлунково-кишкового тракту: часто – нудота, біль у животі; нечасто – диспепсія, гіперплазія ясен, панкреатит, сухість у роті, розлади моторики шлунково-кишкового тракту; дуже рідко - гастрит.
З боку нирок та сечовиділення: нечасто – часте сечовипускання, порушення сечовипускання, ніктурія.
З боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто – підвищена пітливість, алопеція, знебарвлення шкіри; рідко – алергічні реакції, висипання, свербіж, ангіоневротичний набряк, мультиформна ексудативна еритема; дуже рідко – кропив'янка.
З боку опорно-рухового апарату: нечасто - артралгія, міалгія, біль у спині, судоми у м`язах
Метаболічні порушення: нечасто – гіперглікемія.
З боку судинної системи: часто – припливи; нечасто – васкуліт; рідко – артеріальна гіпотензія.
Загальні порушення: часто – набряк, периферичний набряк, стомленість; нечасто – виснаженість, астенія, підвищення або зниження ваги.
З боку гепатобіліарної системи: дуже рідко – холестаз, жовтяниця, гепатит.
З боку репродуктивної системи: нечасто – імпотенція, гінекомастія.
Психічні розлади: нечасто - зміни настрою.
Аналогічно іншим антагоністам кальцію повідомлялося про такі побічні реакції (інфаркт міокарда, аритмія (в тому числі шлуночкова тахікардія і фібриляція передсердь, стенокардія), проте з'ясувати, чи пов'язані вони з основним захворюванням чи ні, практично неможливо.
При застосуванні бісопрололу:
З боку серцевої системи: часто – брадикардія; нечасто – порушенняAV- провідності, посилення проявів серцевої недостатності.
З боку нервової системи: часто – головний біль, запаморочення; нечасто – порушення сну.
З боку органа зору: рідко – зниження секреції слізної рідини,що необхідно брати до уваги пацієнтам, які користуються контактними лінзами; дуже рідко – кон'юнктивіт.
Порушення з боку вуха та лабіринтної системи: рідко – порушення слуху.
З боку дихальної системи: нечасто – бронхоспазм (особливо у хворих на бронхіальну астму або з обструктивними захворюваннями бронхів в анамнезі); рідко – алергічнийриніт.
З боку шлунково-кишкового тракту: часто – нудота, блювання, діарея, запор.
З боку шкіри та підшкірних тканин: рідко – алергічні реакції, висипання, свербіж; дуже рідко – алопеція, псоріатичні висипання.
З боку опорно-рухового апарату: нечасто – м'язова слабкість, судоми
Метаболічні порушення: рідко – підвищення рівня тригліцеридів.
З боку судинної системи: часто – погіршання периферичного кровообігу (відчуття холоду в кінцівках); нечасто – артеріальна гіпотензія.

Загальні порушення: часто – стомленість, виснаженість.
З боку гепатобіліарної системи: рідко – підвищення рівня печінкових ферментів (АлАТ,АсАТ), гепатит.
З боку репродуктивної системи: нечасто – імпотенція.
Психічні розлади: нечасто – депресія; рідко – нічні страхіття, галюцинації.
Такі симптоми, як запаморочення, головний біль, стомленість, виснаженість, характерні на початку лікування і часто зникають протягом 1-2 тижнів.

Передозування.
Для амлодипіну.
У зв'язку з повільним всмоктуванням промивання шлунка є діючою процедурою. Передозування (прийом великих доз) *амлодипіну* може призвести до надмірної периферичної вазодилатації та тривалої артеріальної гіпотензії і, можливо, рефлекторної тахікардії. При клінічно значимій артеріальній гіпотензії необхідно проводити активну серцево-судинну підтримку, моніторинг діяльності серця та дихання, припідняти нижні кінцівки, слідкувати за об'ємом циркулюючої рідини і діурезом, а також проводити інтенсивну підтримуючу терапію. Рекомендується застосовувати вазоконстриктори для відновлення судинного тонусу та артеріального тиску, якщо немає протипоказань щодо їх застосування. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату сприяє регресу блокади кальцієвих каналів. Амлодипін не виводиться за допомогою гемодіалізу.
Для бісопрололу.
Найчастішими симптоми передозування є брадикардія, артеріальна гіпотензія, гостра серцева недостатність, бронхоспазм, гіпоглікемія. При передозуванніпоказано підтримуюче і симптоматичне лікування. Брадикардію лікують внутрішньовеннимвведенням атропіну. Якщо цього недостатньо, з обережністю може бути призначений ізопреналін або інший препарат з позитивною хронотропною дією. При деяких обставинах може знадобитися трансвенозна установка водія ритму.
Артеріальна гіпотензія: в/в інфузії, вазопресори. Також може бути корисним призначення глюкагону.
AV- блокада (другого або третього ступеня): пацієнти повинні бути під ретельним медичним контролем, необхідно ввести ізопреналін або може знадобитися установка водія ритму серця.
Гостра серцева недостатність: слід застосовувати в/в діуретики, засоби з позитивною монотропною дією, вазодилататори.
Бронхоспазм: застосовують бронходилататори, такі як ізопреналін,
β^2–симпатоміметики і/або амінофілін.
Гіпоглікемія: в/в введення розчину глюкози.
Обмежені дані свідчать, що бісопролол майже не виводиться за допомогою гемодіалізу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Для амлодипіну.
У зв'язку з відсутністю достатнього клінічного досвіду щодо застосуванняпрепарату у період вагітності та годування груддю амлодипін можна призначати тільки за суворими показаннямиза умови, коли користь для матері перевищує можливий ризик для плода або у жінок репродуктивного віку, які не застосовують ефективні засоби контрацепції протягом лікування
Годування груддю. При відсутності альтернативної терапії рекомендується припинити годування груддю.
Для бісопрололу. Бета-адреноблокатори зменшують плацентарну перфузію,що спричиняє затримку росту, завмирання плоду, спонтанний аборт, дострокові пологи. У плоду і новонародженого можуть спостерігатися гіпоглікемія і брадикардія. Якщо лікування бета-блокаторами є необхідним, то переважають селективні β_1- адреноблокатори.
Бісопролол не слід застосовувати у період вагітності, якщо для цього не має чітких показань. Якщо лікування бісопрололом визначене як необхідне, слід проводити моніторинг матковоплацентарного кровообігу і росту плода. У разі негативного впливу на вагітність або плід слід вирішити питання щодо альтернативного лікування. Новонароджені повинні знаходитися під ретельним контролем. Гіпоглікемія та брадикардія зазвичай можуть очікуватисяв перші 3 дні.
Годування груддю.
Не відомо, чи виділяється препарат у грудне молоко, і якщо виділяється, то чи може бісопролол завдати шкоди дитині. В зв'язку з цим застосовувати таблетки амлодипіну/бісопрололу у період годування груддю не рекомендується.

Діти. Алотендин не рекомендується застосовувати дітям.

Особливості застосування.

Для амлодипіну.

Пацієнти з порушенням функції печінки. Як і при застосуванні інших антагоністів кальцію, період напіввиведення амлодипіну подовжується у пацієнтів з порушенням функції печінки. Отже, таким пацієнтам амлодипін слід призначати з обережністю, з ретельним моніторингом рівня печінкових ферментів.

Пацієнтам із серцевою недостатністю призначати амлодипін слід з обережністю.

Для пацієнтів літнього віку рекомендоване дозування таке саме, як і для інших пацієнтів, однак збільшувати дози треба з обережністю.

Для бісопрололу.

Особливо пацієнтам, які страждають на ішемічну хворобу серця раптове припинення лікування бісопрололом, якщо немає чітких показань, може привести до загострення захворювання. Бісопролол слід призначати з обережністю пацієнтам з артеріальною гіпертензією або стенокардією, яка пов'язана з серцевою недостатністю.

Бісопролол слід застосовувати з обережністю при наступних станах:

- цукровий діабет із значним коливанням рівня глюкози крові; симптоми гіпоглікемії можуть маскуватися;
- суворе голодування або дієта;
- супутня десенсибілізуюча терапія. Бісопрололможе підвищувати чутливість до алергенів і вираженість анафілактоїдних реакцій;
- AV-блокада першого ступеня;
- стенокардія Принцметала;
- оклюзивне захворювання периферичних судин;
- хворим на псоріаз або за наявності псоріазу в анамнезі, застосовують тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик);
- при лікуванні бісопрололом симптоми тиреотоксикозу можуть приховуватися;
- у пацієнтів з феохромоцитомою бісопролол може застосовуватися тільки після терапії блокаторами α-адренорецепторів;
- перед проведенням загальної анестезії лікар повинен бути поінформований щодо застосування пацієнтом бета-блокаторів. Якщо необхідно відмінити застосування бісопрололу перед хірургічним втручанням, це треба зробити за 48 годин до анестезії;
- при бронхіальній астмі та інших хронічних обструктивних захворюваннях дихальних шляхів бета-адреноблокатори застосовують у мінімальних дозах у комбінації з бронходилататорами. Іноді у пацієнтів з бронхіальною астмою може підвищитися опір дихальних шляхів, внаслідок цього може знадобитися збільшення дози β_2 –стимуляторів.

Зазначений препарат містить активну субстанцію, яка дає позитивні результати при антидопінговому контролі.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Враховуючи різну індивідуальну реакцію пацієнта на застосування препарату, здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами може порушуватися, особливо на початку лікування, при зміні лікування або у випадку супутнього вживання алкоголю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Для амлодипіну.

Препарати, одночасне застосування з якими потребує обережності: з тіазидними діуретиками, бета-блокаторами, нітратами пролонгованої дії, сублінгвальним нітрогліцерином, нестероїдними протизапальними засобами, антибіотиками та пероральними цукрознижувальними препаратами.

Одночасне застосування амлодипіну з дигоксином не призводить до зміни концентрації дигоксину у плазмі крові та не впливає на його нирковий кліренс.

Одночасне застосування амлодипіну з циметидином не впливає на фармакокінетику амлодипіну.

Одночасне застосування амлодипіну з варфарином суттєво не впливає на протромбіновий час.

Вживання соку грейпфрута може призвести до незначного збільшення концентрації амлодипіну у плазмі крові, але це не дає клінічно значимих змін артеріального тиску.

Для бісопрололу.

Не рекомендується одночасне призначення.

*Антагоністи кальцію (верапаміл і в меншій мірою - дилтіазем).*негативно впливають на скорочення, передсердно-шлуночкову провідність і артеріальний тиск.Внутрішньовенне введення верапамілу у пацієнтів, які застосовують бета-блокатори, може призвести до значної артеріальної гіпотензії і атріовентрикулярної блокади.

*Гіпертензивні препарати центральної дії (клонідин, метилдопа, моксонодин, рилменідин):*одночасне призначення цих препаратів може призвести до уповільнення ЧСС, хвилинного об'єму серця і вазодилатації. Раптова відміна препарату може підвищити ризик «синдром відміни у вигляді артеріальної гіпертензії».

Препарати, одночасне застосування з якими потребує обережності:

- *Антагоністи кальцію типу дигідропіридину,* такі як ніфедипін: через підвищення ризику артеріальної гіпотензіїта ризику розвитку серцевої недостатності.
- *Антиаритмічні препарати класу 1*(наприклад, дизопірамід, хінідин, лідокаїн, фенітоїн, флекаїнід, пропафенон): у зв'язку із зростанням негативного впливу на інотропну функцію міокарда, AV-провідність
- *Антиаритмічні препарати класу III* (наприклад, амідарон):у зв'язку із зростанням впливу на предсердно-шлуночкову провідність
- *Парасимпатоміметики:* при одночасному застосуванні може викликати зростання часу передсердно-шлуночкової провідності і тим самим підвищити ризик брадикардії
- *Місцеві засоби, які містятьбета-блокатори* (очні краплі для лікування глаукоми) можуть доповнювати системну дію бісопрололу.
- *Інсулін та пероральні протидіабетичні засоби:* посилення гіпоглікемічного ефекту. Блокада бета-аренорецепторів може маскувати ознаки гіпоглікемії.
- *Серцеві глікозиди*: зниження ЧСС, подовження атріовентрикулярної провідності.
- *Нестероїдні протизапальні засоби*: зниження антигіпертензивного ефекту.
- Бета-симпатоміметики (ізопреналін, добутамін): комбінація з бісопрололом може знизити ефекти обох препаратів.
- *Трициклічні антидепресанти, барбітурати, фенотіазини*, а також інші*антигіпертензивні засоби:* збільшують ризик артеріальної гіпотензії.

Засоби для інгаляційного наркозу, похідні вуглеводів (хлороформ, циклопропан, галотан, метоксифлуран та ін.) при одночасному застосуванні з бета-блокаторами збільшують ризик пригнічення функції міокарда та розвитку гіпотензивних реакцій. Дія недеполяризуючих блокаторів нервово-м'язової передачі може посилюватись і подовжуватись під впливом бета-адреноблокаторів.

Препарати, одночасне застосування з якими потребує обговорення:

- *Мефлокін:* підвищується ризик брадикардії.
- *Інгібітори моноамінооксидази* (за винятком інгібіторів МАО-В): посилення гіпотензивного ефекту бета-блокаторів, а також підвищення ризику гіпертензивного кризу.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Амлодипін – антагоніст іонів кальцію (блокатор повільних кальцієвих каналів), який блокує трансмембранний потік іонів кальцію до клітин гладеньких м'язів міокарда та судин. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну зумовлений прямою релаксуючою дією на гладеньку мускулатуру судин. Антиангінальний ефект амлодипіну забезпечується двома механізмами:

- розширення периферичних артеріол і, як результат, зменшення загального периферичного опору (постнавантаження). Оскільки частота серцевих скорочень не змінюється, зниження навантаження на серце зменшує споживання енергії міокардом та його потребу у кисні;
- розширення основних коронарних артерій та артеріол як у незмінених, так і в ішемізованих зонах міокарда. Ця дилатація збільшує надходження кисню до міокарда у хворих на вазоспастичну стенокардію (стенокардія Принцметала або варіантна стенокардія).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією прийом амлодипіну один раз на добу забезпечує клінічно значуще зниження артеріального тиску протягом 24 год. Завдяки повільному початку дії амлодипіну різкого зниження артеріального тиску не спостерігається.

У пацієнтів із стенокардією амлодипін подовжує загальний час виконання фізичного навантаження, час до виникнення нападу стенокардії та збільшує час до виникнення значимої депресії сегмента ST, а також знижує частоту нападів стенокардії та зменшує потребу у вживанні нітрогліцерину.
Амлодипін не викликає небажаних метаболічних ефектів або змін рівня ліпідів у плазмі крові, тому може застосовуватись у пацієнтів з астмою, цукровим діабетом та подагрою.
Бісопролол - селективний блокатор бета$_1$-адренорецепторів, без внутрішньої симпатоміметичної активності, а також він не має суттєвих мембраностабілізуючих властивостей.
Блокує бета$_1$-адренорецептори та зменшує дію на них катехоламінів. Має антигіпертензивну та антиангінальну дію.
Механізм антигіпертензивної дії здійснюється шляхом зниження хвилинного об'єму серця, зменшення симпатичної стимуляції периферичних судин і пригнічення вивільнення реніну нирками.
Антиангінальна дія пов'язана з блокадою бета$_1$-адренорецепторів, що призводить до зниження потреби міокарда у кисні за рахунок негативної хронотропної та інотропної дії. Таким чином, бісопролол усуває або зменшує симптоми ішемії.
Максимальний ефект з'являється через 3-4 години після перорального застосування. Зазвичай максимальний гіпертензивний ефект виявляється через 2 тижні застосування.
Фармакокінетика.
Амлодипін.
Після перорального прийому в терапевтичних дозах амлодипін добре всмоктується і досягає максимальної концентрації у крові через 6-12 год після прийому. Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну. Абсолютна біодоступність становить від 64 до 80 %. Об'єм розподілу дорівнює приблизно 21 л/кг. Дослідження in vitro показали, що приблизно
93 – 98 % циркулюючого амлодипіну зв`язується з білками плазми крові.
Амлодипін метаболізується в печінці з утворенням неактивних метаболітів, 10% препарату виводиться з сечею в незмінному стані і 60% - у вигляді метаболітів, 20-25 % - з калом.
Період напіввиведення з плазми крові становить приблизно 35-50 год, що дозволяє призначати препарат один раз на добу.
Бісопролол майже повністю (до 90 %) всмоктується з шлунково-кишкового тракту. Ефект першого проходження через печінку виражений незначною мірою (приблизно 10 %), абсолютна біодоступність - приблизно 90 %. Період напіввиведення з плазми становить
10-12 годин, це забезпечує терапевтичний ефект протягом 24 годин після одноразового прийому денної дози.
Об'єм розподілу – 3,5 л/кг. Зв'язування з білками плазми крові - 30 %.
Бісопролол виводиться з організму двома шляхами. 50 % метаболізується печінкою до неактивних метаболітів, які потім виводяться нирками. Останні 50 % виводяться нирками у незмінному стані. В організмі людини активні метаболіти не утворюються.

Фармацевтичні характеристики.
Основні фізико-хімічні властивості:
таблетки 5 мг/5 мг: білі або майже білі, продовгуваті, трохи двоопуклі таблетки без запаху, з рискою на одному боці і з гравіруванням MS на іншому боці;
таблетки 10 мг/5 мг: білі або майже білі, овальні, трохи двоопуклі таблетки без запаху, з рискою на одному боці і з гравіруванням MS на іншому боці;
таблетки 5 мг/10 мг: білі або майже білі, круглі, пласкі з фаскою таблетки, без запаху, з рискою на одному боці і з гравіруванням MS на іншому боці;
таблетки 10 мг/10 мг: білі або майже білі, круглі, трохи двоопуклі таблетки без запаху, з рискою на одному боці і з гравіруванням MS на іншому боці.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 7 таблеток у блістері; по 4 або 8 блістерів у картонній упаковці. По 10 таблеток у блістері; по 3 або 9 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС/ Pharmaceuticals PLC EGIS.

Місцезнаходження.
1165, м. Будапешт, вул. Бекеньфелді 118-120, Угорщина.